Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

ÜBER DIE KREISLAUFWIRKUNG VON DIHYDROERGOTAMIN UND ETILEFRIN BEI PATIENTEN MIT HYPOTONIE UND ORTHOSTASEREAKTION

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

SIBYLLE GEMEINHARDT
aus Nürnberg

Würzburg, den 6. April 1981

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

ÜBER DIE KREISLAUFWIRKUNG VON DIHYDROERGOTAMIN UND ETILEFRIN BEI PATIENTEN MIT HYPOTONIE UND ORTHOSTASEREAKTION

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

SIBYLLE GEMEINHARDT

aus Nürnberg

Würzburg, den 6. April 1981

Referent: Prof. Dr. med. P. Polzien
Korreferent: Prof. Dr. med. H. Franke
Dekan: Prof. Dr. med. K.-H. Wolf

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Juli 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinen Eltern

Ich danke Herrn Prof. Dr. P. Polzien für die Überlassung der Arbeit und Herrn Dr. F. Schardt für den hilfreich gewährten Beistand.

Besonderer Dank für ihre gute Unterstützung gilt Frau R. Badum.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
2. Ätiologie und Pathogenese
2.1. Primär essentielle Form
2.2. Sekundäre Formen
3. Klinische Symptomatik
4. Physiologie und Pathophysiologie der Kreislaufregulation
4.1. Physiologische Kreislaufregulation
4.1.1. Frühorthostase
4.1.2. Spätorthostase
4.2. Pathologische Kreislaufregulation
4.2.1. Frühorthostase
4.2.2. Spätorthostase
4.2.2.1. Hyperdiastolische orthostatische Dysregulation
4.2.2.2. Hypodiastolische orthostatische Dysregulation
5. Eigene Untersuchungen
5.1. Fragestellung
5.2. Material und Methodik
5.2.1. Verwendete Pharmaka
5.2.2. Patientengut
5.3. Versuchsanordnung
5.4. Statistische Auswertung
5.5. Ergebnisse
5.5.1. Blutdruckverhalten
5.5.2. Das Verhalten der Pulsfrequenz
5.5.3. Das Verhalten des Dikrotiequotienten
5.5.4. Subjektive Beschwerden
5.5.5. Nebenwirkungen
6. Diskussion
7. Zusammenfassung
8. Literaturverzeichnis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543520_0141

1. Einleitung

Das Krankheitsbild des Orthostasesyndroms ist dadurch gekennzeichnet, daß es sich nur unter bestimmten Belastungen, nämlich beim Übergang vom Liegen zum Stehen oder nach längerem ruhigem Stehen, manifestiert und mit klinischen Symptomen wie Schwindel, Ohrensausen, Schwarzwerden vor den Augen etc. bis hin zum Kollaps einhergeht. Die orthostatische Dysregulation tritt meist bei Patienten mit arterieller Hypotonie auf, es sind jedoch auch Normo- und Hypertoniker betroffen (16, 27). Zur Häufigkeit orthostatischer Fehlregulationen finden sich in der Literatur unterschiedliche Zahlen. Nach BÖHM (7) weisen ca. 2-4 % der Bevölkerung eine hypotone Symptomatik auf. In der Allgemeinpraxis werden 15 % des Patientengutes mit Beschwerden aus dem orthostatischen Formenkreis angenommen (15).
Morbiditätsstatistiken der AOK, veröffentlicht von BÖHM (7), zeigen die volkswirtschaftliche Bedeutung dieser Erkrankung auf: Danach sind allein 1969 bei AOK-versicherten Arbeitnehmern über 2,6 Mill. Arbeitstage unter dieser Diagnose ausgefallen. Sie wurde in dieser Statistik sogar häufiger gestellt als die Diagnose Hypertonie. Frauen sind ungefähr doppelt so oft betroffen wie Männer, wobei sie post partum oder während der Menses besonders prädisponiert scheinen (16, 37). Eine Studie von LANG et al. (32) zeigt, daß 24 % aller Menschen jenseits des 65. Lebensjahres einen systolischen Druckabfall im Stehen von 20 mmHg, 5 % sogar von 40 mmHg aufweisen. Ebenso klagten aber auch 22 % einer untersuchten Gruppe junger Erwachsener unmittelbar nach dem Aufrichten über typische orthostatische Beschwerden, während nur 4 % diese nach längerem Stehen angaben (18).

2. Ätiologie und Pathogenese

Man unterscheidet beim Orthostasesyndrom eine primär essentielle von sekundären Formen.

2.1. Primär essentielle Form

Hierunter ist das orthostatische Syndrom im engeren Sinne zu verstehen (21). Sie gehört zu den sympathikotonen Fehlregulationen. THULESIUS und FERNER (42) stellen hier die Frage nach einem genetischen Ursprung. Eine familiäre Häufung ist bekannt. Zu diagnostizieren ist die Störung nur per exclusionem (7).

2.2. Sekundäre Formen

Diese sind bedingt durch

a) kardiale Störungen wie Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen
b) Oligämie wie nach Blutverlust, Exsikkose, Salurese sowie bei endokrinen Störungen
c) Sequestrierung wie bei Varikosis, Thermodilatation von Hautgefäßen, Venodilatation durch Nitrite, Peritonitis
d) Dekonditionierung wie durch längere Bettruhe, Schwerelosigkeit im All
e) Gravidität
f) Infektionserkrankungen
g) neurogene Degeneration, sog. Positionshypotonie (12) wie bei Diabetes mellitus, Lues, gestörter Synthetisierung und Metabolisierung von Noradrenalin
h) iatrogene Eingriffe wie Sympathektomie, Therapie mit Ganglienblockern, Antidepressiva, Antihypertensiva (zitiert nach 42).

3. Klinische Symptomatik

Das subjektive Erscheinungsbild der orthostatisch bedingten Kreislauffehlregulation kann sich außerordentlich vielfältig darstellen. F. v. MÜLLER (zitiert bei 35) faßte die Beschwerden unter dem Begriff "Hypotoner Symptomenkomplex" zusammen. BÖHM (7) unterscheidet ihre Vielzahl unter dem Gesichtspunkt der organischen Manifestation in fünf Gruppen:

a) Allgemeine Beschwerden:
   Leistungsabfall, Müdigkeit und dennoch Schlafstörungen, Reizbarkeit, Wetterfühligkeit, Schweißausbrüche, mitunter Potenzstörungen
b) Herzbetonte Beschwerden:
   Herzklopfen, -stolpern, herzbezogenes Angstgefühl, "Herzschmerz"
c) Kreislaufbezogene Beschwerden:
   Schwindel, Flimmern vor den Augen, Ohrensausen, Leeregefühl im Kopf, Kältegefühl in Händen und Füßen
d) Atmungsbezogene Beschwerden:
   Kloßgefühl hinter dem oberen Brustbein, Gefühl des nicht Durchatmenkönnens und der Erstickung, Seufzeratmung, Gähnzwang, Hyperventilation
e) Verdauungsbezogene Beschwerden:
   Unabhängig von der Nahrungsaufnahme auftretende, nicht exakt lokalisierbare, zeitlich unterschiedlich anhaltende Leibschmerzen, Appetitlosigkeit, Unverträglichkeit von Speisen, Völle-Blähgefühl, unmotivierter Wechsel zwischen Diarrhoen und Obstipation.

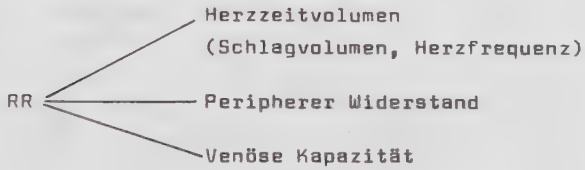
Keines dieser Symptome ist jedoch typisch für das Orthostasesyndrom, sondern auch bei anderen, z.B. psychosomatischen Erkrankungen wie Herzneurosen oder hyperkine-

tischem Herz-Kreislaufsyndrom zu finden (7). Abhängig sind diese Störungen von Faktoren wie dem zirkadianen Rhythmus, d.h. sie treten besonders in den Morgenstunden in Erscheinung, wie Witterungsumschlägen oder emotionalen Belastungen (16, 30).

4. Physiologie und Pathophysiologie der Kreislaufregulation

4.1. Physiologische Kreislaufregulation

Der Blutdruck wird normalerweise in engen Grenzen konstant gehalten. Im wesentlichen sind drei Parameter zu nennen, die ihn bei weitgehend konstantgehaltenem Gesamtblutvolumen maßgebend beeinflussen (36):



Die Gesamtblutmenge von ca. fünf Litern verteilt sich in den einzelnen Kreislaufabschnitten wie folgt (Abb.1): Der Druckspeicher, also das arterielle System (Hochdrucksystem) - linker Ventrikel und Arterien - ist mit 15 % des Gesamtblutvolumens gefüllt (ca. 750 ml), der Rest (85 % = 4250 ml) entfällt auf das Niederdrucksystem, wo sich folgende Verteilung ergibt: 55 % (2750 ml) in den extrathorakalen Venen, 10 % (500 ml) in den Hohlvenen und im rechten Herzen, 20 % (1000 ml) im Lungenkreislauf und im linken Vorhof, intrathorakal also 30 % (1500 ml) der Gesamtblutmenge (35, 26).
Beim Wechsel vom Liegen zum Stehen ändern sich nun die Druckverhältnisse erheblich. Da sich die Kreislaufgrössen dabei innerhalb der ersten 40 sec und dem folgenden Zeitraum unterschiedlich verhalten, trennt man in Früh- und Spätorthostase (5, 18, 19, 20, 28). Erstere ist charakterisiert durch das rasche Versacken in die Beinvenen, folglich durch eine Verminderung des arteriel-

len Mitteldrucks (14, 28), letztere durch eine Kreislaufzentralisation mit erhöhtem peripherem Widerstand (5, 20, 42).

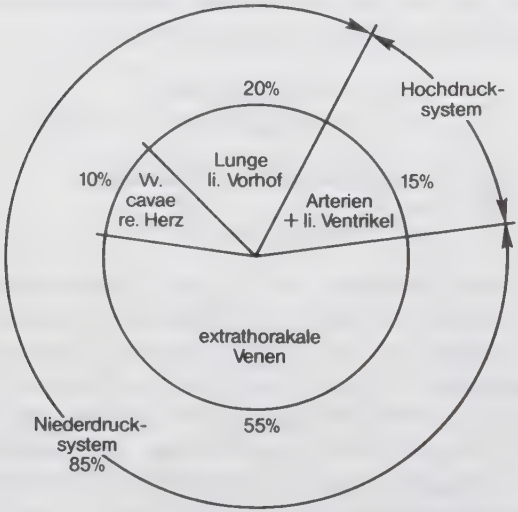


Abb. 1. Verteilung des Gesamtblutvolumens auf die einzelnen Kreislaufabschnitte (aus 35)

4.1.1. Frühorthostase

Zu Beginn der orthostatischen Belastung steigt der arterielle Mitteldruck im Unterschenkelbereich von ca. 100 mmHg um den hydrostatischen Druck, der sich aus der Höhe der Blutsäule, also der Körpergröße ergibt, blitzartig an und erreicht in den Arterien des Fußes bis zu

200 mmHg. Die Druckdifferenz im arteriovenösen System nimmt plötzlich zu, da der hydrostatische Druck in den Venen der unteren Extremitäten (im Liegen ca. 15 mmHg) von den Venenklappen zunächst aufgefangen wird. Daraus folgt eine Durchblutungssteigerung der unteren Extremitäten, welche dort zu einer erheblichen Volumenzunahme im venösen Gebiet (bis zu 600 ml) führt (4, 5). Nach Öffnung der segmentalen Venenklappen und infolge der großen Dehnbarkeit der Venen steigt der venöse hydrostatische Druck, und das venöse Blutvolumen nimmt zu. Zunächst ist der venöse Rückstrom zum Herzen vermindert, der arterielle Einstrom erheblich vermehrt. Das erforderliche Schlagvolumen des linken Herzens wird für etwa sechs Schläge aus dem intrathorakalen Blutvolumen gespeist. Bereits nach zehn Sekunden ist das Maximum der orthostatischen Veränderung erreicht, es kommt zu einem Wiederanstieg des arteriellen Blutdruckes, vor allem durch Zunahme des peripheren Widerstands und damit des arteriellen Mitteldruckes, folglich zur Schlagvolumenentlastung des linken Herzens. Gleichzeitig erhöht sich der Rückstrom zum rechten Herzen durch Tonisierung der Kapazitätsgefäße. Der Blutdruck kehrt in sein Ausgangsniveau zurück, die Frequenz liegt etwa 10-20 Schläge über der Ruhefrequenz (18, 19, 20).

4.1.2. Spätorthostase

Ungefähr 40-60 Sekunden nach dem Lagewechsel stellt sich folgende Kreislaufsituation dar:

Das Blutvolumen ist in beiden Beinen um ca. 300 ml bis 600 ml angestiegen, daraus folgt eine Reduktion des Herzvolumens. Das Schlagvolumen ist ebenfalls vermindert, der zentralvenöse Druck gesunken. Durch Steigerung der Sympathikusaktivität kommt es zur Kreislaufzentralisa-

tion mit folgenden Veränderungen:

a) der diastolische Blutdruck ist erhöht, da der periphere Widerstand gesteigert ist;
b) die Blutdruckamplitude ist verschmälert bei gleichbleibendem arteriellem Mitteldruck;
c) die Herzfrequenz ist gegenüber dem Ausgangswert um 10-20 Schläge pro Minute erhöht.

Bei längerem Stehen kommt es infolge des erhöhten hydrostatischen Druckes zu Änderungen der Filtration im Kapillarbereich. Es überwiegt die Auswärtsfiltration, was zu Oedemen in den unteren Extremitäten und zu einer Verkleinerung des intravasalen Volumens führt. Unter physiologischen Bedingungen wird dieser Abnahme durch volumenregulatorische Mechanismen wie dem von HENRY und GAUER beschriebenen Reflex, der Zunahme der Produktion von Adiuretin und der Aktivierung des Renin-Angiotensin II-Systems entgegengewirkt (13, 14).

4.2. Pathologische Kreislaufregulation

4.2.1. Frühorthostase

Führt eine orthostatische Belastung dazu, daß mehr als 8 % des Totalblutvolumens, welches eng korreliert ist mit dem Rumpfblutvolumen, in die Beinvenen versackt, kommt es zur Minderdurchblutung des Gehirns und infolge davon zu den bekannten Symptomen des orthostatischen Syndroms (19, 20). Ursächlich können folgende Fehlregulationen des Kreislaufes zu Grunde liegen:

a) Das Rumpfblutvolumen ist normal groß, das versackende Volumen zu groß, z.B. bei erhöhter Dehnbarkeit der kapazitiven Gefäße in den Unterschenkeln.
b) Das Rumpfblutvolumen ist normal groß, das versackende Volumen strömt zu schnell in die kapazitiven Gefäße ein, z.B. bei erniedrigtem peripheren Strömungs-

widerstand.

c) Das Total- und somit auch das Rumpfblutvolumen ist zu klein, z.B. nach Blutverlusten, eine normal grosse versackende Blutmenge verursacht bereits einen arteriellen Druckabfall, der zur orthostatischen Symptomatik führt.

d) Die Gegenregulation kommt zu langsam oder ungenügend in Gang, z.B. bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems (19).

Die Gegenüberstellung der normalen und der pathologischen hämodynamischen Parameter in der Frühregulation ergibt folgendes Bild:

	normale	pathologische Frühregulation
versackendes Blutvolumen:	bis 500 ml	mehr als 500 ml
Herzvolumenabnahme:	bis 100 ml	entsprechend größer
Frequenzänderung:	10-20 Schl./min	Puls größer als 120/min
Abnahme des arteriellen Mitteldrucks:	von 110 auf 90 mmHg	von 100 auf 50 mmHg in 10 sec
Atemfrequenz:	unverändert	erhöht

4.2.2. Spätorthostase

Hierbei handelt es sich um Störungen des Kreislaufes, die nach der ersten Stehminute in Erscheinung treten, d.h. um Störungen, bei denen sich sowohl Frequenz als auch arterieller Blutdruck nicht wieder den Ausgangswerten angeglichen haben, sondern nach zunächst ausreichender Kreislaufregulation Blutdruckabfall und Frequenz-

abfall bis hin zur Bewußtlosigkeit auftreten (7, 19). Entsprechend dem Verhalten des diastolischen Blutdrucks werden zwei differente Formen der Spätregulationsstörung beobachtet:

4.2.2.1. Hyperdiastolische orthostatische Dysregulation (9)

Die meisten Fälle sind dieser Form zuzurechnen (42). Bei überdurchschnittlich dehnbaren kapazitiven Gefäßen der unteren Extremitäten wird eine relativ große Menge Blut verlagert, was mit einer ausgeprägten Kreislaufzentralisation beantwortet wird. Die Blutdruckamplitude verkleinert sich durch Zunahme des diastolischen bei gleichzeitig nur geringer Abnahme des systolischen Drucks, die Frequenz steigt an. THULESIUS et al. (42) bezeichnet dies als sympathikotone Hypotension, SCHELLONG (38) als hypotone Form.

4.2.2.2. Hypodiastolische orthostatische Dysregulation (9)

Hier ist die Kreislaufzentralisation wegen mangelnder Sympathikusaktivierung unzureichend. Der periphere Widerstand ist erniedrigt, somit fallen der diastolische und auch der systolische Blutdruck auf manchmal nicht mehr meßbare Werte; die Frequenz steigt nur wenig an. THULESIUS nennt sie die asympathikotone Form (42), SCHELLONG (38) bezeichnet sie als hypodynamische Regulationsstörung. Ähnlich verhält es sich auch bei der "Positionshypotonie" (12), einer neurogenen Erkrankung mit degenerativer Veränderung im Bereich der olivopontocerebellaren Region und der Ursprungskerne im Rückenmark. Der Kollaps tritt hier ohne Tachykardie und Schweißausbruch ein.

5. Eigene Untersuchungen

5.1. Fragestellung

Die medikamentöse Therapie der orthostatischen Dysregulation erfolgte bisher häufig mit α-Sympathikomimetika oder hydrierten Mutterkornalkaloiden vom Typ des Dihydroergotamin (29). Beide Pharmaka hatten auch unerwünschte Wirkungen:
Tachykardien traten bei den α-Sympathikomimetika auf. Bei Dihydroergotamin (DHE) fehlte wegen des fast ausschließlichen Angriffs am venösen Schenkel eine Erhöhung des Ruheblutdrucks, der bei den hypotonen Orthostatikern einen wesentlichen Faktor im Regelkreis der Kreislaufregulation darstellt.
Das Ziel einer suffizienten Therapie sollte es sein, diese Nachteile auszuschalten. Wir fragten daher nach der Wirkung einer Kombinationstherapie mit beiden Pharmaka.

5.2. Material und Methodik

5.2.1. Verwendete Pharmaka

a) Etilefrin hat sowohl eine α-sympathikotone als auch eine β-sympathikotone Wirkung (8, 11). Die Stimulierung der α-Rezeptoren bewirkt eine Zunahme des peripheren Strömungswiderstandes und eine geringe Erhöhung des Venentonus. Die stimulierende Wirkung auf die β-Rezeptoren führt zu einer positiven Inotropie und Chronotropie am Herzen (24, 29).
b) Hydrierte Mutterkornalkaloide vom Typ des Dihydroergotamin sind Vasokonstriktoren, die relativ selektiv an der glatten Muskulatur der kapazitiven Gefässe angreifen, während der arterielle Blutdruck nur gering beeinflußt wird. Zusätzlich wirkt DHE zentral hemmend auf die über die Pressorezeptoren ausgelösten Reflexe (11, 19, 25, 29, 31, 33, 37, 40, 41).

5.2.2. Patientengut

Wir führten die Untersuchungen an 51 Patienten - 10 Männer und 41 Frauen - durch. Das Alter lag zwischen 16 und 60, durchschnittlich bei 26,7 Jahren (Tab.I). Die Patienten wurden nach folgenden Kriterien ausgewählt:

Bei den Patienten, die jünger als 59 Jahre alt waren, durfte der Ruheblutdruck während der Voruntersuchung und nach Placebo nicht höher als 115/70 mmHg sein, bei denen, die älter als 59 Jahre waren, nicht höher als 120/80 mmHg. Der maximale Abfall des systolischen Blutdrucks plus die maximale Zu- oder Abnahme des diastolischen Blutdrucks mußte mindestens 25 mmHg betragen. Aus der Carotispulskurve wird der Dikrotiequotient errechnet. Der Abstand des Fußpunktes der dikroten Welle von der diastolischen Grundlinie wird in Prozent der zugehörigen Pulsamplitude als Dikrotiehöhe bezeichnet. Alle im Verlauf der orthostatischen Belastung ermittelten Dikrotiehöhen werden in Prozent des vor der Belastung gefundenen Wertes angegeben. Dieser Quotient wird Dikrotiequotient genannt (5, 6) (Abb.2). Der Dikrotiequotient aller Patienten mußte bei Belastung unter 40 % sinken. Die Patienten durften an keinem schweren organischen Leiden, wie z.B. endokrinen, kardialen, infektiösen oder toxischen Störungen, erkrankt sein, in der Woche vor Beginn der Untersuchung keine vasoaktiven Substanzen oder Psychopharmaka eingenommen haben, ebenso war eine Schwangerschaft auszuschließen.

5.3. Versuchsanordnung

Während des interindividuellen doppelblind durchgeführten Versuches wurden die 51 Patienten in drei Gruppen zu je 17 eingeteilt, von denen jede nach einer Woche

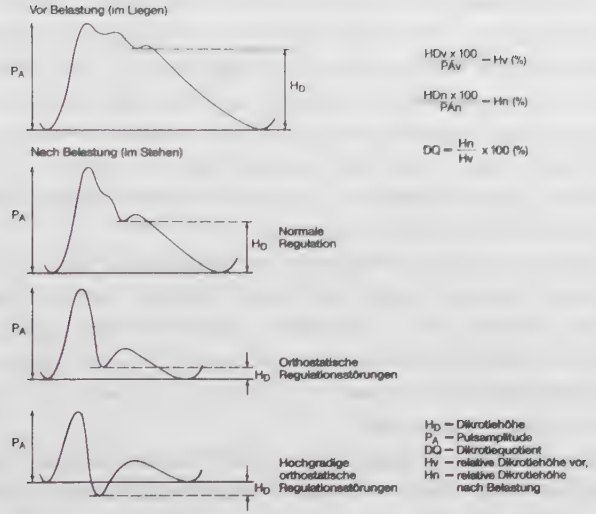


Abb. 2 Schematische Darstellung der Änderung der arteriellen Pulsform und des Dikrotiequotienten während der orthostatischen Belastung

Placebo entweder mit 3mal täglich 2 mg DHE, 20 mg Etilefrin oder einer Kombination aus beiden Substanzen, also 2 mg DHE plus 20 mg Etilefrin, therapiert wurden. Die Kreislaufparameter wurden jeweils 30 Minuten nach Einnahme der letzten Tagesdosis vor und nach einer Woche Placebo und nach der ersten sowie der zweiten Woche der Verumphase erfaßt (Tab.Ia, Ib).

Nach einem von DE MAREES und JARMATZ (22) modifizierten und normierten Schellongtest wurden Blutdruckverhalten und Herzfrequenz gemessen, und zwar nach 8 und 9 Minuten Liegen, wobei während der letzten Minute die Beine sowohl im Hüft- als auch im Kniegelenk um 90 ^{0} abgewin-

kelt und abgestützt wurden, sowie nach passivem Aufrichten nach 1, 2, 5 und 10 Minuten ruhigem, freiem Stehen und nochmals nach darauffolgenden 8 und 9 Minuten Liegen, wiederum während der letzten Minute in der oben angegebenen Stellung. Die Messung des Blutdrucks erfolgte stets am rechten Arm mit einer den Armumfang korrigierenden Manschette unter Verwendung von stets dem gleichen Apparat.
Zur Erfassung der Frühphase der Orthostase wurde nach 9 Minuten Liegen sowie im Stehen nach 20 und 40 Sekunden und nach 1, 2, 5 und 10 Minuten die Carotispulskurve bei fortlaufendem EKG geschrieben. Hierzu wurde das Gerät Minograf Cardiovex 3T von Siemens und die Pulsorette S 2200 verwendet.
Zur Registrierung subjektiver Beschwerden wurde für jeden Patienten ein Anamnese- und Verlaufsbogen angelegt, in dem Beschwerden wie Schwarzwerden vor den Augen, Schwindel, Ohrensausen, Tachykardie und Schweißausbruch nach Anzahl und Intensität (0 = keine, 1 = leicht, 2 = mäßig, 3 = schwer) erfaßt wurden. Da stets gleiche Untersuchungsbedingungen herrschten, war die Pulskurve sehr gut reproduzierbar. Um ein Verrutschen der Manschette im Stehen zu verhindern, wurde sie durch Klebestreifen fixiert. Dadurch ergaben sich auch gute Pulskurven beim Übergang vom Liegen zum Stehen. Artefakte wurden bei der Berechnung eliminiert.

5.4. Statistische Auswertung

Neben Mittelwertsberechnungen (m) und Berechnung der Standardabweichungen (s) erfolgten zweiseitige Signifikanzprüfungen je nach Fragestellung und Voraussetzung für abhängige (innerhalb der Gruppen) bzw. unabhängige Daten (zwischen den Gruppen) durch WILCOXON-Paardifferenzentest und MANN-WHITNEY-Test.

Die Änderungen des Dikrotiequotienten in Bezug auf die entsprechenden Placebowerte 20, 40 und 60 Sekunden nach Stehbeginn wurden durch eine partiell hierarchische Varianzanalyse mit multiplen Vergleichen nach SCHEFFEE gesichert.

5.5. Ergebnisse

5.5.1. Blutdruckverhalten

a) während der Ruhephase:
Bei der Patientengruppe, die mit Etilefrin bzw. mit der Kombination Etilefrin/DHE behandelt wurden, steigt der systolische Blutdruck im Mittel um 8-10 mmHg in der 2. Woche, entsprechend einer Signifikanz von $p \leq 0,01$ bzw. $p \leq 0,001$. Dieser Effekt bleibt unter der Therapie mit DHE aus (Abb.3, Tab.II). Der diastolische Blutdruck verhält sich ähnlich, ein signifikanter Anstieg findet sich jedoch nur bei der Kombinationstherapie ($p \leq 0,05$).

b) während der Orthostase:
Während der systolische Blutdruck vor der Therapie nach einer Minute Stehen um 18-20 mmHg abfällt, sinkt er nach ein bzw. zwei Wochen Therapie mit der Kombination nur noch um 3-4 mmHg, unter DHE bzw. Etilefrin registriert man einen Abfall von 7 mmHg (Tab.II). Beim diastolischen Blutdruck ergeben sich keine relevanten Unterschiede, da in jeder Patientengruppe hyperdiastolische (61 %) und hypodiastolische (39 %) Reaktionsformen auftreten.
Die Blutdruckamplitude wird nur unter der Kombination während der Stehphase auf Werte über 40 mmHg angehoben (Tab.III). Durchschnittlich ist sie gegenüber den Monosubstanzen um 5 mmHg erhöht. Dies ist zwar klinisch relevant, ein statistisch gesicherter Unterschied zu den einzelnen Zeitpunkten existiert aber nicht.

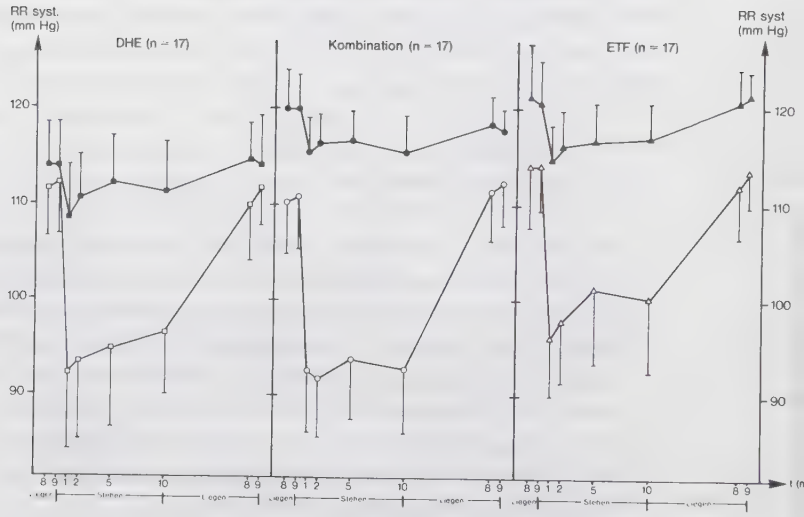


Abb.3. Systolischer Blutdruck im Orthostasetest vor (offene Symbole) und nach (geschlossene Symbole) 14 Tagen Therapie mit DHE, Kombination und Etilefrin.

5.5.2. Das Verhalten der Pulsfrequenz

a) während der Ruhephase:
Unter Etilefrin steigt die Frequenz um mehr als 6 Schläge pro Minute ($p \leq 0{,}02$), unter DHE nimmt sie leicht ab ($p \leq 0{,}01$), unter der Kombination bleibt sie konstant (Tab.IV).

b) während der Orthostase:
Hier ist über die gesamte Stehdauer der Anstieg

unter der Kombination am geringsten (Tab.V).

Vergleicht man das Verhalten der Pulsfrequenz zwischen den drei Gruppen vor und nach Therapie, so wird deutlich, daß unter der Therapie mit der Kombination der Anstieg der Pulsfrequenz während der ersten zwei Minuten Stehen am geringsten ausfällt, zur mit DHE behandelten Gruppe besteht ein Abstand von 5-6 Schlägen pro Minute, zu der mit Etilefrin behandelten ein Unterschied von 10-12 Schlägen, welcher hochsignifikant ist (Tab.Va, Vb).

5.5.3. Das Verhalten des Dikrotiequotienten
Bereits unter DHE und Etilefrin zeigt sich nach 20 Sekunden eine deutliche Besserung, da der Dikrotiequotient unter DHE von 37 auf 65 und unter Etilefrin von 33 auf 66 Prozent ansteigt. Unter der Kombinationstherapie wird der Effekt mit einem Anstieg von 36 auf 89 Prozent noch wesentlich erhöht (Tab.VI). Betrachtet man die Änderung des Dikrotiequotienten während der Therapie, bezogen auf die entsprechenden Placebowerte 20, 40, 60 Sekunden nach Stehbeginn, so wird die erheblich verbesserte Kreislaufregulation unter der Kombinationstherapie ebenfalls erkennbar. Es bestehen klinisch relevante und statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen nach ein und zwei Wochen Behandlung zugunsten der Kombination ($p \leq 0{,}01$ und $p \leq 0{,}05$) (Tab.VIa, Abb.4) (Abb.5).

5.5.4. Subjektive Beschwerden
Die Nennung von Beschwerden wie Schwarzwerden vor den Augen, Schwindel, Ohrensausen, Tachykardie und Schweißausbruch ging gegenüber den Angaben vor der Therapie in der mit Etilefrin und der mit DHE behandelten Gruppe um jeweils 50 Prozent, unter der Kombinationstherapie so-

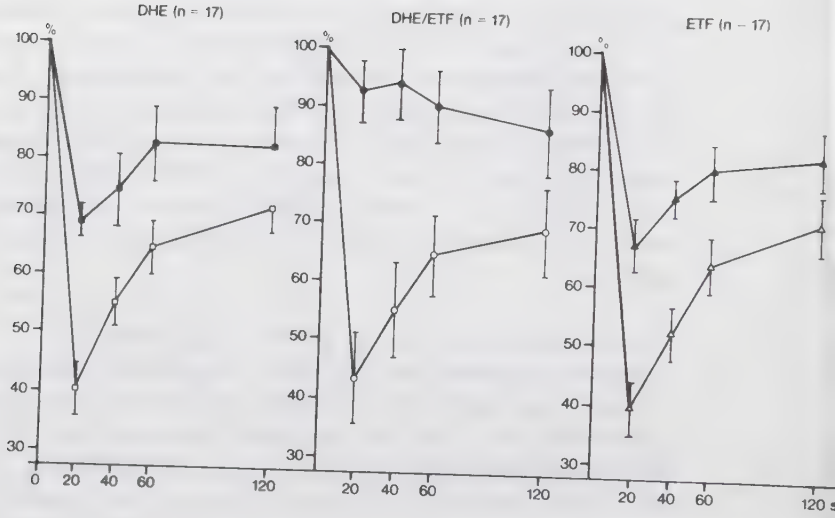


Abb.4. Verlauf des Dikrotiequotienten während der ersten zwei Minuten Stehdauer vor (offene Symbole) und nach (geschlossene Symbole) zwei Wochen Therapie mit DHE, Kombination und Etilefrin.

gar um 80 Prozent zurück (Tab.VII). Die Intensität betrug in allen drei Gruppen vor der Therapie im Mittel 1,8, danach fiel sie unter DHE und Etilefrin auf 0,6, unter der Kombination auf 0,2.

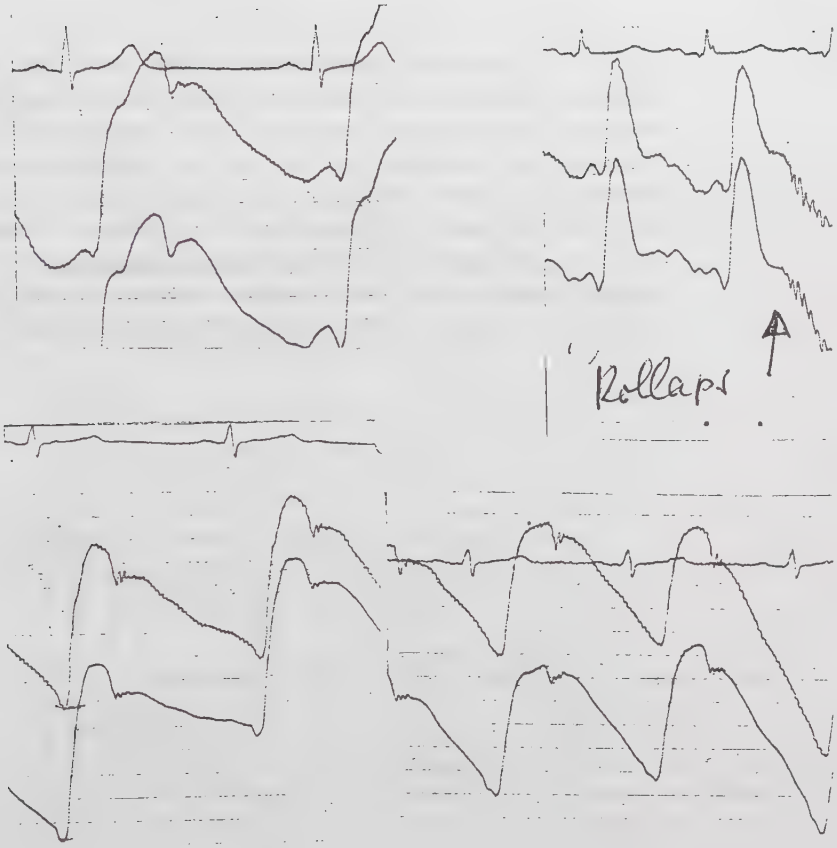


Abb.5. Carotispulskurve von W.P., weibl., vor Therapie oben links nach 9 Min. Liegen, rechts nach 20 sec Stehen, nach Therapie mit DHE/Etilefrin unten links nach 9 Min. Liegen, rechts nach 20 sec Stehen.

5.5.5. Nebenwirkungen

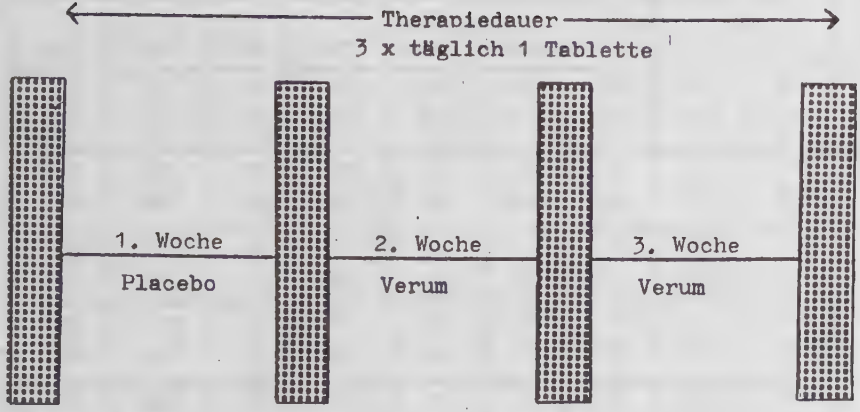
In der mit Etilefrin behandelten Gruppe traten bei 11 Patienten Tachykardien auf, die einmal zum Abbruch der Therapie zwangen. Die Intensität wurde durchschnittlich mit 1,7 angegeben. In der mit DHE behandelten Gruppe kam es bei drei Patienten zu Übelkeit (Intensität 1,7) und bei zweien zu Kribbeln in den Händen (Intensität 1,5). Bei den mit der Kombination behandelten Patienten wurde einmal über leichte Tachykardie und einmal über leichtes Kribbeln in den Händen berichtet.

		Σ	DHE	ETF	Komb.
Patientenzahl		51	17	17	17
männlich/weiblich		10/41	2/15	6/11	2/15
Alter (Jahre)	m	26.7	24.4	28.8	26.9
	s	10.3	7.9	11.7	10.9
	min/max	16/60	17/44	16/51	16/60
Gewicht (kg)	m	59.2	57.1	61.6	58.8
	s	9.6	7.5	10.1	9.7
Größe (cm)	m	168.5	167.8	169.2	168.4
	s	7.2	7.4	6.7	7.3

Tab.I: Basisdaten

Therapietage	0	7.	14.	21.
jeweils letzte Applikation	ø	Placebo	DHE/ETF oder DHE oder ETF	
Orthostase-Test mit RR-, Puls- und Carotis-pulskurvenkontrolle	ja	ja	ja	ja
Subjektive Orthostase-empfindungen registrieren	ja	ja	ja	ja
Präparate-bedingte Nebenwirkungen registrieren	ja	ja	ja	ja

Tab.Ia: Zeitplan
DHE/ETF - Vergleichsstudie (3x tgl. 1 Tablette)



Tab. Ib: ZEITFLUSSDIAGRAMM

1) Durchführung des Orthostase-Testes nach de Marées mit RR- und HF-Kontrollen
2) Erfassen subjektiver Orthostasebeschwerden
3) Registrierung Präparat-bedingter Nebenwirkungen

Zeiten → / Gruppen →			vor Therapie			nach 1 Woche Placebo			nach 1 Woche Verum			nach 2 Wochen Verum		
			DHE/ETF	DHE	ETF	DHE/ETF	DHE	ETF	DHE/ETF	DHE	ETF	DHE/ETF	DHE	ETF
8 min.	Liegen	n	110.6	111.5	113.5	110.6	111.8	113.8	120.6	114.4	120.0	120.3	114.4	121.9
		s	5.8	5.2	5.5	5.3	5.0	6.3	4.3	4.6	5.9	4.1	4.6	5.4
9 min.		n	110.9	112.1	113.8	110.9	112.6	113.8	121.2	114.1	120.6	120.3	114.4	121.6
		s	5.4	5.6	4.5	5.4	5.3	4.8	4.8	4.8	5.3	3.7	4.6	4.4
1 min.	Stehen	n	88.8	91.5	94.1	93.2	92.9	94.7	116.8	107.6	113.5	116.5	107.9	114.1
		s	6.7	3.9	6.4	6.4	7.9	6.0	4.6	5.3	5.2	3.8	5.6	3.7
2 min.		n	90.3	93.2	95.3	92.6	94.1	97.1	117.3	109.7	114.5	117.6	110.6	115.9
		s	7.4	4.7	6.5	6.1	7.9	6.4	4.4	5.4	5.5	3.1	4.6	3.8
5 min.		n	92.6	96.2	97.1	94.1	95.3	100.0	118.2	110.6	116.8	117.9	112.9	116.2
		s	7.3	4.5	6.9	6.2	8.2	7.7	3.9	6.6	4.3	3.1	4.7	3.9
10 min.		n	93.5	98.2	97.6	93.5	97.6	99.4	117.9	110.6	115.9	117.3	112.3	116.9
		s	7.9	6.1	7.1	6.6	6.4	7.5	3.6	4.3	4.4	4.0	5.3	3.6
8 min.	Liegen	n	109.4	110.9	110.9	111.2	110.1	110.6	119.4	114.7	120.9	120.6	115.6	121.6
		s	5.3	5.1	5.4	5.2	5.7	5.3	3.0	4.5	4.4	3.0	3.9	3.5
9 min.		n	111.2	112.6	112.1	112.6	112.3	112.3	120.3	115.0	120.6	120.0	115.3	121.9
		s	4.5	4.7	5.3	4.4	4.0	3.6	3.3	5.3	4.3	2.5	5.1	2.5

Tab.II: Zeitlicher Verlauf des mittleren systolischen Blutdrucks während der Liege-, Steh-, Liegephasen des Orthostasetests vor und 1 bzw. 2 Wochen nach DHE, ETF und der Kombination

Hypotoniker			ETF			DHE			DHE/ETF		
Therapiewoche			0	1	2	0	1	2	0	1	2
8 min	Liegen	m	39.4	40.6	42.9	40.0	41.9	39.4	37.4	42.4	42.9
		s	8.3	7.0	5.8	5.4	6.8	5.0	6.9	5.0	4.7
9 min	Liegen	m	42.4	41.3	44.1	44.1	43.8	42.4	39.7	44.1	44.7
		s	6.9	5.3	5.8	5.5	6.5	4.0	6.2	4.8	4.8
1 min		m	21.8	32.5	33.4	20.7	31.3	32.6	25.9	35.9	35.9
		s	5.3	6.1	5.7	5.0	6.7	5.3	6.7	4.4	3.6
2 min	Stehen	m	25.3	33.8	35.3	23.0	31.9	33.8	25.6	37.1	40.0
		s	6.0	5.3	5.3	6.5	6.0	6.0	6.6	5.6	5.3
5 min	Stehen	m	27.4	36.3	36.6	24.0	34.4	35.6	26.5	38.2	42.1
		s	6.4	5.0	6.3	6.0	7.7	5.1	6.8	4.7	4.7
10 min		m	30.0	36.3	37.8	27.3	34.3	35.0	27.6	38.5	42.1
		s	5.0	5.0	5.8	7.3	6.2	5.2	10.0	4.2	4.7
8 min	Liegen	m	31.1	42.3	43.8	35.7	43.3	42.5	35.9	45.3	46.5
		s	6.6	5.0	5.3	9.2	6.7	4.8	4.8	7.0	4.2
9 min	Liegen	m	40.0	43.3	46.6	40.7	45.3	43.1	37.9	46.2	48.0
		s	5.2	4.9	4.7	5.3	7.2	5.1	5.3	7.0	4.4

Tab.III: Zeitlicher Verlauf der mittleren Blutdruckamplitude während des standardisierten Orthostasetests vor und 1 bzw. 2 Wochen nach Therapie mit DHE, ETF und der Kombination.

Zeiten → / Gruppen →		vor Therapie			nach 1 Woche Placebo			nach 1 Woche Verum			nach 2 Wochen Verum		
		DHE/ETF	DHE	ETF	DHE/ETF	DHE	ETF	DHE/ETF	DHE	ETF	DHE/ETF	DHE	ETF
8 min. Liegen	n	66.1	67.3	65.4	67.8	68.0	66.1	69.9	64.0	72.9	68,2	64.9	71.5
	s	6.9	7.1	6.9	7.1	5.7	8.4	6.5	5.5	7.9	3.6	5.4	7.8
9 min. Liegen	n	65.9	68.2	64.7	66.8	67.8	64.9	69.2	64.2	72.9	67.8	65.2	71.0
	s	6.2	7.5	6.8	7.4	6.7	7.5	6.3	6.2	8.1	4.6	5.1	7.5
1 min. Stehen	n	93.2	93.4	91.1	95.2	90.8	89.9	79.1	78.1	84.6	77.6	79.8	83.5
	s	10.7	10.4	11.4	9.7	10.9	10.0	5.6	8.5	5.0	5.3	8.1	5.8
2 min. Stehen	n	90.8	90.6	88.2	91.3	87.8	86.6	77.6	75.7	83.6	75.8	77.2	81.7
	s	8.8	10.8	10.8	8.3	11.4	10.2	4.3	6.7	5.0	4.6	7.6	5.5
5 min. Stehen	n	87.3	87.1	84.0	87.1	86.7	82.1	75.5	72.5	80.9	73.6	73.4	80.2
	s	9.2	9.4	9.1	8.1	12.9	8.5	5.1	6.1	6.2	3.5	5.6	5.6
10 min. Stehen	n	85.6	86.8	81.9	84.5	85.8	79.8	73.6	72.5	80.5	74.2	72.9	79.5
	s	10.4	13.8	8.8	8.8	13.0	6.5	5.1	7.3	5.6	4.6	6.4	5.2
8 min. Liegen	n	69.4	71.3	68.2	68.7	70.3	67.8	67.5	64.7	70.8	66.8	65.2	69.0
	s	5.3	5.9	6.1	6.7	7.7	7.0	5.6	4.1	6.1	6.3	4.2	6.6
9 min. Liegen	n	67.3	70.3	67.1	67.8	68.7	66.3	65.6	62.8	70.1	63.5	63.8	68.0
	s	4.3	6.3	7.1	3.3	7.8	6.3	4.0	3.9	6.6	1.3	4.3	6.0

Tab.IV: Zeitlicher Verlauf der mittleren Pulsfrequenz während der Liege-, Steh-, Liegephasen des Orthostasetests vor und 1 bzw. 2 Wochen nach DHE, ETF und der Kombination.

		vor Therapie			nach Placebo			nach 1 Woche Verum			nach 2 Wochen Verum		
		DHE/ETF	DHE	ETF	DHE/ETF	DHE	ETF	DHE/ETF	DHE	ETF	DHE/ETF	DHE	ETF
RR syst.													
1 min.	a	22.1	20.6	19.7	17.6	20.3	19.2	4.4	6.5	7.1	3.2	6.5	7.2
	s	4.3	3.5	4.0	4.4	3.7	4.0	3.9	3.4	4.7	2.8	3.4	2.6
2 min.	a	20.6	18.8	18.5	18.2	18.5	16.8	3.8	4.4	6.1	3.2	3.8	5.6
	s	5.3	4.8	4.6	5.6	4.9	4.7	3.8	3.5	4.5	3.0	3.3	3.6
5 min.	a	18.2	15.9	16.8	16.8	16.8	13.8	4.1	3.5	3.8	2.9	2.1	5.3
	s	5.0	5.9	5.3	5.8	6.6	6.3	4.4	4.6	3.8	3.6	2.5	4.3
10 min.	a	17.3	13.8	16.2	17.3	15.0	14.4	4.4	3.5	4.7	4.1	2.1	4.7
	s	6.1	7.2	6.7	6.6	6.6	6.1	3.9	3.4	4.8	3.6	2.5	4.3
RR diast.													
1 min.	a	10.6	8.5	12.3	10.3	7.1	7.9	3.8	6.2	4.1	6.2	6.2	5.6
	s	6.1	5.2	4.4	7.2	4.0	3.6	4.2	4.2	4.4	3.8	4.2	4.4
2 min.	a	9.7	7.9	9.1	10.0	6.5	7.1	4.4	7.6	3.5	4.4	6.2	4.7
	s	6.0	5.9	5.3	6.4	4.2	4.3	4.6	4.4	3.9	3.9	4.5	4.6
5 min.	a	9.1	5.9	7.3	7.6	7.1	5.9	4.1	5.3	4.1	3.2	5.3	2.8
	s	5.9	6.4	4.4	7.9	4.0	4.4	4.8	5.4	4.0	3.9	4.8	3.1
10 min.	a	9.4	6.5	7.1	9.4	5.3	7.1	2.9	5.9	4.4	2.1	5.3	3.4
	s	10.7	7.0	4.0	9.8	4.5	5.9	4.3	5.1	4.3	3.1	5.4	3.5
Pulsfrequenz	a	27.3	24.9	26.3	28.3	23.1	24.9	9.9	13.8	11.6	10.8	14.6	12.5
1 min.	s	13.1	7.9	10.1	11.3	9.7	8.5	5.7	7.5	6.6	3.1	5.8	6.5
2 min.	a	24.9	22.1	23.5	24.5	20.0	21.6	8.5	11.9	10.7	9.4	12.0	10.7
	s	10.7	7.8	8.6	11.0	9.4	8.7	5.4	5.6	7.7	3.1	5.3	7.3
5 min.	a	21.4	18.8	19.3	20.2	18.9	17.2	6.8	9.2	8.9	6.8	8.1	9.2
	s	10.9	6.9	7.4	10.6	10.2	6.9	5.4	5.0	6.6	2.3	5.3	7.5
10 min.	a	19.8	18.6	17.2	17.6	18.0	14.8	6.3	8.7	8.5	6.6	8.2	8.5
	s	10.8	11.6	9.2	9.9	9.7	5.4	3.5	6.0	6.3	2.4	5.4	6.5

Tab.V: Mittlere Veränderung von RR syst., RR diast., Herzfrequenz während der Stehphase, bezogen auf den Wert nach 9 min Liegen (absolute Veränderungen)

Stehdauer (min)		Δ HF (vor/nach Therapie)		
		ETF	DHE	Komb.
1	m	7.0	11.1	17.5
	s	10.1	11.5	10.6
2	m	5.5	10.6	16.1
	s	10.1	11.0	9.7
5	m	2.3	13.3	10.5
	s	9.2	11.2	14.9
10	m	0.8	12.6	10.1
	s	7.6	9.9	10.6

Tab.Va: Änderungen der Herzfrequenz nach 14 Tagen Therapie mit DHE, ETF oder der Kombination während der Stehphase zu den Zeitpunkten 1, 2, 5 und 10 min Stehen, bezogen auf die entsprechenden Werte nach einer Woche Placebo.

Stehdauer (min)	Δ HF Signifikanzniveau p ≤		
	DHE/ETF	ETF/Komb.	DHE/Komb.
1	n.s.	0.02	n.s.
2	n.s.	0.01	n.s.
5	0.01	0.01	n.s.
10	0.001	0.005	n.s.

Tab.Vb: Signifikanzbereiche, in denen sich die Änderungen der Herzfrequenzen (vor Therapie - nach Therapie) zwischen den Gruppen unterscheiden.

Zeiten →		vor Therapie			nach 1 Woche Placebo			nach 1 Woche Verum			nach 2 Wochen Verum		
Gruppen →		DHE/ETF	DHE	ETF	DHE/ETF	DHE	ETF	DHE/ETF	DHE	ETF	DHE/ETF	DHE	ETF
nach 20 sek.	n	35.9	37.5	32,7	42.5	40.1	34.4	88.2	56.8	58.6	89.1	65.1	65.9
	s	28.1	16.1	15.0	31.1	17.9	25.3	29.8	19.5	21.4	24.5	19.2	17.8
nach 40 sek.	n	55.5	50.3	46.5	54.5	55.5	51.6	91.3	64.7	69.6	88.1	69.0	75.3
	s	40.3	19.8	18.8	32.6	16.2	18.2	25.2	23.2	18.3	27.3	32.4	12.9
nach 1 min.	n	57.8	61.9	55,1	64.8	64.5	63.0	88.1	83.0	78.4	89.3	82.0	78. 7
	s	29.4	18.8	18,9	28.1	18.6	18.3	17.7	14.1	19.2	32.5	25.7	18.4
nach 2 min.	n	69.9	72.1	59.9	66.7	72.1	70.1	95.7	82.8	83.3	85.7	81.7	81.3
	s	33.7	15,0	14.8	29.9	16.9	19.2	24.2	19.2	17.8	29.9	27.8	19.7
nach 5 min.	n	77.6	80.5	60.8	75,1	72,4	71.5	93.0	83.5	88.5	88.0	83.6	86.7
	s	38.8	20.4	24.0	31,5	20.2	21.6	16.5	14.8	28.5	23.7	29.1	18.4
nach 10 min.	n	77.7	76,7	70.9	78.7	78.0	76.8	93.1	90.2	92.5	92.2	86.9	86.5
	s	26.6	26.0	25,0	31,1	25.0	19.6	20.9	20.7	18.5	24.3	33.3	16.0

Tab.VI: Mittlerer Dikrotiequotient während des standardisierten Orthostasetests, bezogen auf die relative Dikrotiehöhe nach 9 min Liegen vor und 1 bzw. 2 Wochen nach DHE, ETF und der Kombination.

DQ		E T F	Komb.	D H E
Kontrolle	m	34.4	42.5	40.1
	s	25.3	31.1	17.9
		n.s.	n.s.	
1 Woche	m	58.6	88.2	56.8
	s	21.4	29.8	19.5
		$p < 0.05$	$p < 0.001$	
2 Wochen	m	65.9	89.1	65.1
	s	17.8	24.5	19.2
		$p < 0.05$	$p < 0.05$	

Tab.VIa: Der mittlere Dikrotiequotient (DQ) 20 sec nach Lagewechsel vor und während der Therapie mit ETF, Kombination und DHE.(Unterschiede zwischen den Gruppen nach t-Test).

Art \ Behandlungstage		DHE			ETF			Komb.		
		0	7	14	0	7	14	0	7	14
Schwarzwerden vor den Augen beim Aufstehen	n	16	12	10	15	7	4	18	0	2
	m	2.1	1.1	0.9	1.8	0.5	0.3	1.8	0.0	0.2
	s	0.7	0.8	0.8	0.7	0.6	0.6	0.7	0.0	0.5
Schwindel	n	16	10	6	14	7	6	15	2	3
	m	1.8	0.8	0.6	1.9	0.6	0.6	1.9	0.1	0.2
	s	0.7	0.8	0.9	0.5	0.7	0.8	0.7	0.4	0.4
Ohrensausen	n	4	2	3	4	1	1	4	0	0
	m	1.5	0.8	1.0	1.0	0.3	0.3	1.5	0.0	0.0
	s	0.6	1.0	0.8	0.0	0.5	0.5	0.6	0.0	0.0
Tachykardie	n	11	2	3	10	10	9	10	1	2
	m	1.5	0.4	0.3	1.7	1.6	1.2	1.5	0.1	0.2
	s	0.7	0.8	0.5	0.8	0.5	0.6	0.5	0.3	0.4
Schweißausbrüche	n	4	1	1	4	1	1	3	2	1
	m	1.5	0.5	0.3	2.0	0.3	0.3	2.0	0.7	0.3
	s	0.6	1.0	0.5	1.2	0.5	0.5	1.0	0.6	0.6
Σ	n	51	27	23	47	26	21	50	5	8
	m	1.8	0.8	0.6	1.7	0.7	0.6	1.8	0.1	0.2
	s	0.7	0.8	0.8	0.7	0.8	0.7	0.7	0.3	0.4

Tab.VII: Häufigkeit spezieller Orthostasebeschwerden (n) im Stehtest und mittlere Intensität *(m) mit Standardabweichung (s) vor und 1 bzw. 2 Wochen nach Therapie mit DHE, ETF und der Kombination.

* (0 = keine, 1 = leicht, 2 = mäßig, 3 = stark)

6. Diskussion

Die durchgeführten Untersuchungen zeigen den zeitlichen Verlauf des systolischen und diastolischen Blutdrucks, der Pulsfrequenz und des Dikrotiequotienten während der Liege-Steh-Liegephase unter den Therapieformen Leer-Placebo-Verum (DHE, Etilefrin, DHE plus Etilefrin).
Die nach DE MAREES und JARMATZ (21) definierte Ausgangslage im modifizierten Schellongtest wurde gewählt, da sie ein relativ großes versackendes Kreislaufvolumen verursacht, von dessen Quantität das Ausmaß der Kreislauf(-dys-)regulation in der Stehphase bestimmt wird.
Untersucht wurde die Kreislaufregulation in der Früh- und Spätphase der Orthostase. Während der Frühphase wurde der Effekt der Einzelkomponenten und der Kombination auf den überschießenden arteriellen Einstrom in die Peripherie mit dem abrupten Blutdruckabfall beobachtet.
Der klassische Orthostasetest nach SCHELLONG und LÜDE-RITZ mit indirekter Blutdruckmessung und manueller Bestimmung der Pulsfrequenz ist hier nicht einsetzbar, da die ersten Meßwerte erst etwa 30-40 Sekunden nach Stehbeginn gewonnen werden. Zu diesem Zeitpunkt ist die orthostatische Sofortregulation bereits abgelaufen.
Die von DE MAREES bewiesene signifikante Korrelation zwischen dem arteriellen Mitteldruck und dem Dikrotiequotienten des Carotispulses und der Pulsfrequenz bietet jedoch eine Alternative, um sich indirekt und unblutig ein genaues Bild über die Druckregulation in der Frühorthostase machen zu können (6, 20). Besonders gut eignet sich der Dikrotiequotient zur Prüfung der Frühregulation, da er die Beurteilung des arteriellen Mitteldrucks kontinuierlich ermöglicht (18).
Unsere Untersuchungsergebnisse verdeutlichen, daß sich

diese Meßmethode nicht nur zur Diagnostik der orthostatischen Fehlregulation, sondern auch zur Objektivierung eines therapeutischen Erfolges gut eignet.
Die Wirksamkeit der von uns gewählten peroralen Dosierung der einzelnen Komponenten wurde bereits nachgewiesen (2, 8, 21, 23, 37).
Nach ROSMANITZ und BREHM (37) kommt es bei niedrigem systolischem Blutdruckausgangswert unter DHE zum Anstieg des systolischen Ruhewertes. Bei unseren Untersuchungen blieb dieser Effekt unter DHE aus; bei der mit Etilefrin bzw. mit der Kombination Etilefrin/DHE behandelten Gruppe stieg der systolische Ruheblutdruck mit einer Signifikanz von $p \leq 0{,}01$ bzw. $p \leq 0{,}001$. Dies deckt sich mit den Erfahrungen von BACHMANN (1), COLEMAN et al.(8), HUSMANN (16) und LANGE, ECHT (11), wo Etilefrin über eine positive Inotropie am Herzen und die Tonisierung der peripheren Gefäße den Ruheblutdruck anhebt. Der diastolische Ruheblutdruck stieg in unseren Untersuchungen nur unter der Kombination signifikant, weniger deutlich unter Etilefrin, nicht unter DHE (vgl. auch 37). Bedeutungsvoll ist die Anhebung des Ruheblutdrucks vor allem für Hypotoniker mit orthostatischer Dysregulation, da bei ihnen eine weitere Blutdrucksenkung näher zur kritischen Grenze der zerebralen Ischämie führt (42).
Das Verhalten des Blutdrucks während der Orthostase fällt unter der kombinierten Behandlung am günstigsten aus: die auf Etilefrin zurückzuführende Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes und des Schlagvolumens wirken sich hemmend auf den Abstrom aus dem arteriellen Windkessel aus. Der systolische Blutdruckabfall ist dadurch vermindert (1, 8). In der Kombination addiert sich dieser Effekt mit den Eigenschaften des DHE, welches durch seine venentonisierende Wirkung das orthostatisch bedingte Versacken eines erheblichen Teils des

Kreislaufvolumens in die kapazitiven Gefäße der unteren Extremitäten bremst und den venösen Rückstrom zum Herzen fördert (10, 16, 23, 25, 33, 36, 39, 40). Folglich ist die Gegenregulation im Sinne einer adrenergen Reflexsteigerung vermindert (16). Von einigen Autoren wird dabei zusätzlich eine dämpfende Wirkung des DHE auf zentrale adrenerge Strukturen diskutiert (2, 16, 25, 33, 37, 40).

Die Pulsfrequenz bleibt in Ruhe unter der Kombination weitgehend konstant. Unter Etilefrin steigt sie mit einer Signifikanz von $p \leq 0{,}02$ im Vergleich zur Placebophase, unter DHE nimmt sie leicht ab. Während der Orthostase zeigt sich, daß die unerwünschte frequenzsteigernde Wirkung von Etilefrin (1, 2, 11, 16, 19), wie sie gegenüber DHE zum Ausdruck kommt, unter der Kombination sogar gegenüber DHE noch stärker unterdrückt wird; gegenüber Etilefrin besteht ein hochsignifikanter Unterschied, was wohl zum Teil bedingt ist durch die zentrale Reflexhemmung mit bradykarder Wirkung des DHE (2, 34), zum Teil wohl durch die verbesserte Kreislaufregulation.

Der Dikrotiequotient, berechnet aus der Carotispulskurve, zeigt die optimale Kreislaufregulation durch die Kombination speziell in der Frühphase besonders augenscheinlich. Gegenüber den mit DHE bzw. mit Etilefrin behandelten Gruppen besteht ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Unterschied ($p \leq 0{,}01$ bzw. $p \leq 0{,}05$). Vergleichende Untersuchungen unter Therapie fehlen in der Literatur. Eine blutige Messung des Blutdruckverhaltens während der Orthostaseprüfung wäre zwar exakter gewesen, doch hätte man nicht auf ein so großes Patientengut zurückgreifen können.

Entsprechend den objektiven Ergebnissen bessern sich auch die subjektiven Beschwerden der Patienten in allen

drei Gruppen, am meisten in der mit der Kombination behandelten Gruppe. Ebenso liegen die Nebenwirkungen in dieser Gruppe am niedrigsten.

7. Zusammenfassung

Das Orthostasesyndrom ist als Krankheit von volkswirtschaftlicher Bedeutung. 2-4 % der Bevölkerung leiden bei orthostatischer Belastung unter den Symptomen wie Schwindel, Tachykardien, Schwarzwerden vor den Augen, Schweißausbruch und anderen, die nicht typisch für eine Kreislaufdysregulation sein müssen.
Es wird eine primär essentielle Form von sekundären Formen unterschieden.
Zur Erklärung wird zunächst die Physiologie und Pathophysiologie der Kreislaufregulation aufgezeigt, wobei besonders auf den Unterschied zwischen Früh- und Spätorthostase hingewiesen wird.
In eigenen Untersuchungen wird das Kreislaufverhalten unter Behandlung mit entweder Etilefrin, Dihydroergotamin oder einer kombinierten Behandlung mit beiden Substanzen an 51 Patienten, aufgeteilt in drei Therapiegruppen zu je 17 Patienten in einem interindividuellen Doppelblindversuch getestet. Als Parameter dienen der systolische und diastolische Blutdruck, die Pulsfrequenz und der Dikrotiequotient, der aus der Carotispulskurve errechnet wird.
Die Anhebung des Ruheblutdrucks durch Etilefrin über eine Tonisierung der peripheren Gefäße und die positive Inotropie am Herzen und die starke venentonisierende und bradykarde Wirkung des Dihydroergotamins addieren sich in der Kombination zu einem eindrucksvollen Ergebnis. Die Angleichung der objektiven und subjektiven Orthostasewerte an die Ruhewerte gelang am besten in der mit der Kombination behandelten Patientengruppe.
Das Auftreten von Nebenwirkungen, wie das Verhalten des Kreislaufs während der Frühphase der Orthostase kann durch den Dikrotiequotienten eindrucksvoll dargestellt werden.

8. Literaturverzeichnis

1. BACHMANN, K.:
Untersuchungen zur sympathikomimetischen Pharmakotherapie abnormer Regelungsvorgänge des Kreislaufs.
Zeitschr. f. Kreisl.forsch., 53, 871 (1964)

2. BACHMANN, K., GRAF, N., HEYNEN, H.P.:
Regulationsstörungen des Kreislaufs und ihre Behandlung mit Dihydroergotamin.
Fortschr. d. Med., 86, 535 (1968)

3. BARBEY, K., BARBEY, P.:
Die Blutverschiebung in die unteren Extremitäten bei der orthostatischen Kreislaufbelastung.
Med.Welt, 33, 1693 (1966)

4. BARBEY, K., BRECHT, K.:
Venentonus, Venenkapazität und ihre Messung.
Med.Welt, 34, 727 (1965)

5. BARBEY, K., BRECHT, K., KUTSCHA, W.:
Über die orthostatische Sofortregulation.
Med.Welt, 17, 1648 (1966)

6. BARBEY, K., KUTSCHA, W., BRECHT, W.:
Die Veränderungen von Temporalispulsform und Phonokardiogramm bei akuter orthostatischer Belastung.
Med.Welt, 35, 1824 (1966)

7. BÖHM, C.:
Hypotonie und orthostatisches Syndrom.
Internist, 14, 511 (1973)

8. COLEMAN, A.J., LEARY, W.P., ASMAL, A.C.:
The Cardiovascular Effects of Etilefrine.
Europ. J. Clin. Pharmacol., 8, 41 (1975)

9. DELIUS, L.:
Vegetative Regulationsstörungen des Herzens und des Kreislaufs.
Zeitschr. f. Kreisl.forsch., 47, 346 (1958)

10. DELIUS, L., HAMMERSCHMIDT, D., ODENTHAL, F.:
Über die Behandlung nervöser Herz- und Kreislaufstörungen.
Zeitschr.f. Kreisl.forsch., 39, 664 (1950)

11. ECHT, M., LANGE, L.:
Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung venentonisierender Pharmaka auf das Niederdrucksystem des Menschen.
In DENGLER, H. (Hrsg.): Das Orthostasesyndrom.
Schattauer, Stuttgart, New York, 109 (1974)

12. EVANS, D.J., LEWIS, P.D., MALHOTRAL, O., PALLIS, C.:
Idiopathic Orthostatic Hypotension.
J. neurol. Sci., 17, 209 (1972)

13. GAUER, O.H.:
Kreislauf des Blutes.
In GAUER/KRAMER/JUNG: Physiologie des Menschen, Bd. 3: Herz- und Kreislauf; Urban und Schwarzenberg München (1972)

14. GAUER, O.H., LANGE, L.:
Die Regulation des Niederdrucksystems.

In DENGLER, H. (Hrsg.): Das Orthostasesyndrom.
Schattauer, Stuttgart, New York, 109 (1974)

15. HUEP, W.W., GERSMEYER, E.F.:
Hypotone Regulationsstörungen des Kreislaufs.
Med.Klinik, 64, 2009 (1969)

16. HUSMANN, F.:
Neue Gesichtspunkte zur Behandlung der Hypotonie und orthostatischer Störungen.
Ärzt.Praxis, 18, 2645 (1966)

17. IBRAHIM, M.M., TARAZI, R.C., DUSTAN, H.P.:
Orthostatic Hypotension; Mechanism and Management.
American Heart J., 90, 513 (1975)

18. MAREES, H. DE:
Hämodynamik der orthostatischen Sofortregulation.
In DENGLER, H. (Hrsg.): Das Orthostasesyndrom.
Schattauer, Stuttgart, New York, 25 (1974)

19. MAREES, H. DE:
Zur orthostatischen Sofortregulation.
Cardiology, 61, 78 (1976)

20. MAREES, H. DE:
Veränderungen des Rumpfblutvolumens bei orthostatischer Kreislaufsofortregulation.
Ärztl.Forsch., 24, 249 (1970)

21. MAREES, H. DE, JARMATZ, H.:
Blutvolumenverlagerung während orthostatischer Belastung unter oral appliziertem Dihydroergotamin.

Münch. Med. Wschr., 40, 119 (1977)

22. MAREES, H. DE, JARMATZ, H.:
Zur Normierung der orthostatischen Belastung.
Med. Welt, 27, 1784 (1976)

23. MAREES, H. DE, KUNITSCH, G., JARMATZ, H., BARBEY, K.:
Einfluß von oral appliziertem Dihydroergotamin auf die orthostatische Regulation.
Therapiewoche, 25, 7650 (1975)

24. MELLANDER, S.:
Comparative Effects of Acetylcholine, Butyl-norsynephrine (Vasculat), Noradrenaline and Ethyladrianol (Effortil) on Resistance, Capacitance and Precapillary Sphincter Vessels and Capillary Filtration in Cat Skeletal Muscle.
Angiologica, 3, 77 (1966)

25. MELLANDER, S., NORDENFELT, I.:
Zur Wirkung von Noradrenalin und Dihydroergotamin auf den peripheren und zentralen Kreislauf.
In DENGLER, H. (Hrsg.): Das Orthostasesyndrom.
Schattauer, Stuttgart, New York (1974)

26. KEIDEL, W.D.:
Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie.
3. Aufl., Thieme-Verlag, Stuttgart (1973)

27. KLAUS, D.:
Therapie hypotoner Regulationsstörungen.
Intern. Praxis, 17. 319 (1977)

28. KUNITSCH, G., MAREES, H. DE, BARBEY, K.:
Untersuchungen über Kreislaufregulationen während der orthostatischen Anpassungsphase.
Basic Res. Cardiol., 69, 278 (1974)

29. KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Thieme-Verlag, Stuttgart (1974)

30. LANGE, L., ECHT, M.:
Die orthostatische Fehlregulation - Diagnose und Therapie.
Herz/Kreisl., 9, 427 (1977)

31. LANGE, L., ECHT, M.:
Vergleichende Untersuchungen über venentonisierende Pharmaka.
Fortschr. d. Med., 90, 1161 (1972)

32. LANG, E., JANSEN, W., PFAFF, W.:
Orthostatische Hypotonie bei älteren Menschen.
Med. Klinik, 70, 1976 (1975)

33. LOHMANN, F.W., GOTZEN, R., UNGEWISS, U.:
Der Einfluß vom Dihydroergotamin auf die Kreislaufveränderungen und die Funktion des sympathischen Nervensystems in Orthostase.
Med. Welt, 26, 1416 (1975)

34. LÜBKE, K.O.:
Einfluß von Dihydroergotamin auf Herzfrequenz, Blutdruck und Hautdurchblutung während orthostatischer Belastung.

Herz/Kreisl., 4, 52 (1972)

35. RAU, G.:
Krankheitswert und Therapiebedürftigkeit der arteriellen Hypotonie.
Zeitschr. f. Allgemeinmedizin, 53, 419 (1977)

36. RIECKERT, H., PAUSCHINGER, P.:
Die Beeinflussung des peripheren Venentonus durch Dihydergot.
Ärztl. Forsch., 21, 99 (1967)

37. ROSMANITZ, I. u. J.,BREHM, H.:
Klinisch experimentelle Studie zur Kreislaufwirkung von Dihydergot beim Orthostasesyndrom.
Med. Welt, 49, 2618 (1964)

38. SCHELLONG, F., LÜDERITZ, B.:
Regulationsprüfung des Kreislaufs.
Steinkopff, Darmstadt (1954)

39. STROBEL, G.:
Venöse Strömungsgeschwindigkeit bei Gabe von Dihydroergotamin zur Thromboseprophylaxe.
Inauguraldissertation Erlangen-Nürnberg (1975)

40. STÜRMER, E.:
Das pharmakologische Profil von Dihydroergotamin.
Internationales Symposium über Kreislaufregulationsstörungen und ihre Bedeutung in der Psychiatrie.
Monte Carlo, 1./3. Juni (1972)

41. THULESIUS, O.:
In DENGLER, H. (Hrsg.): Das Orthostasesyndrom.

Schattauer, Stuttgart, New York, 137 (1974)

42. THULESIUS, O., FERNER, U.:
Diagnose der orthostatischen Hypotonie.
Zeitschr. f. Kreisl.forsch., 61, 742 (1971)

Lebenslauf

Am 1.3.1953	wurde ich Maria Sibylle Elisabeth Gemeinhardt, geb.Hammerschmidt, als zweite Tochter der Eheleute Dr. Dietrich Hammerschmidt und Dr. Theresia Hammerschmidt, geb.Lang, in Nürnberg geboren
1959	Eintritt in die Grundschule Nürnberg
1963-1972	Besuch des Gymnasiums der Englischen Fräulein, später des Melanchthongymnasiums in Nürnberg
1972	Reifeprüfung
1972-1973	Studium eines Semesters Diplomphysik an der Universität Erlangen
1973-1979	Studium der Medizin an der Universität Mainz, nach dem Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Fortsetzung des Studiums an der Universität Würzburg
Mai 1979	Ärztliche Prüfung und Approbation
1.8.1979-31.1.1980	Assistenzärztin in der Labormedizinischen Abteilung der Krankenhausstiftung Bamberg
seit 1.2.1980	Assistenzärztin in der III. Medizinischen Klinik (Nephrologische Abteilung) der Krankenhausstiftung Bamberg
10.10.1980	EheschlieBung mit Dr.med.Martin Gemeinhardt

Bamberg, den 6.4.1981

Sibylle Gemeinhardt